



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 199 20 936 A 1**

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 D 235/18
C 07 D 401/04
C 07 D 403/04
C 07 D 405/04
C 07 D 409/04
C 07 D 417/04
C 07 D 401/14
A 61 K 31/415

(71) Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

(72) Erfinder:
Lubisch, Wilfried, Dr., 69115 Heidelberg, DE; Kock, Michael, Dr., 67105 Schifferstadt, DE; Höger, Thomas, Dr., 68535 Edingen-Neckarhausen, DE; Grandel, Roland, Dr., 69221 Dossenheim, DE; Müller, Reinhold, Dr., 67105 Schifferstadt, DE; Schult, Sabine, Dr., 67346 Speyer, DE; Holzenkamp, Uta, Dr., 67245 Lambsheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- (54) Heterozyklisch substituierte Benzimidazole, deren Herstellung und Anwendung
(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzimidazole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

DE 199 20 936 A 1

DE 199 20 936 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzimidazole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

5 Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem. 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M. S. Satoh et al., Nature 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, Adv. Radiat. Biol., 1984, 11, 1-69). Dabei wird Nicotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

10 Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von pathologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw. Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiemermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiemermann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von einer Reihe von Krankheiten darstellen.

15 Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 1988, 22, 303). Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mama- und Cervicalkarzinom.

20 Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunosuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. Int. J. Immunopharmacol. 1995, 17, 265-271).

25 Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. Infammation 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. Rheumatol. Int. 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. Eur. J. Pharmacol. 1998, 342, 67-76). Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden.

30 Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Modell für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., Br. J. Pharmacol. 1997, 121, 1065-1074).

35 Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, das Inhibitoren des Enzyms PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. Nature Med. 1999, 5, 314-319).

40 Benzimidazole sind vielfach beschrieben worden. So sind in DE 38 30 060 alkylierte Derivate als Inhibitoren der Erythrozytenaggregation offengelegt. In DE 35 22 230 ist ein Ester-Derivat vom 2-Phenylbenzimidazol als Inhibitor der Plättchenaggregation aufgeführt. Halogensubstituierte 2-Phenylbenzimidazole, die am Phenyl-Ring substituierte Aminreste tragen, sind in WO 98/06703 als MCP-1-Antagonisten beschrieben worden.

45 Ebenfalls sind 2-Phenylbenzimidazole bekannt, bei denen die Benzimidazol-Gruppe durch eine Amid-Gruppe substituiert ist. 5-Amido-Derivate des 2-Phenylbenzimidazols, die am Phenyl-Ring Alkyloxy-Reste tragen, sind in WO 94/12461 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase beschrieben worden. Für analoge Derivate wurde in DE 35 46 575 (z. B. Beispiel 15) gefunden, daß diese Verbindungen positiv inotrope Effekte auslösen. Ebenfalls 4-Amido-Derivate, die in 3-Stellung ein Pyridyl-Rest tragen, sind in WO 97/48697 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase aufgeführt.

50 Benzimidazole, die in 4-Stellung Amido-Gruppen tragen, mit heterocyclischen Ringen in 2-Stellung sind ebenfalls bekannt, zum Beispiel in Denn W. A. et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819. Dort sind zum Beispiel Benzimidazole mit Thiophen-Ring, mit Pyridin-Ringe, Furan-Ringe und Pyrrol-Ringe in 2-Stellung beschrieben, allerdings tragen die Amido-Gruppen in 4-Stellung am Benzimidazol weitere Alkyl-Amino-Reste, die wichtig für die dort erwähnte zytotoxische Wirkung ist, für eine inhibitorische Wirkung gegenüber dem Enzym PARP sind diese Substitutionen am Amid-Rest jedoch äußerst ungünstig und führen in der Regel zu inaktiven Verbindungen (s. S. 728 in M. J. Suto et al., Drugs of the Future, 1991, 16, 723-739).

55 Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazyl-4-amiden ist in J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307 beschrieben worden. Analoge Verbindungen, die am Amid-Rest noch eine substituierte Alkyl-Kette tragen, und die cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819 aufgeführt. In WO 97/04771 sind dagegen Benzimidazol-4-amide aufgeführt, die das PARS hemmen. Insbesondere sind Derivate dort als wirksam beschrieben, die einen Phenyl-Ring in 2-Stellung tragen, wobei der Phenyl-Ring noch mit einfachen Substituenten wie Nitro, Methoxy und CF₃, substituiert sein kann. Obwohl diese Substanzen zum Teil gute Hemmung des Enzyms PARP zeigen, haben die dort beschriebenen Derivate als Nachteil, daß sie nur wenig oder keine Löslichkeit in wäßrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wäßrige Lösung appliziert werden können.

60 In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angenäherten pH-Werten (z. B. pH-Werten von 5-8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die

DE 199 20 936 A 1

die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethyenglykol und Dimethylsulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben worden.

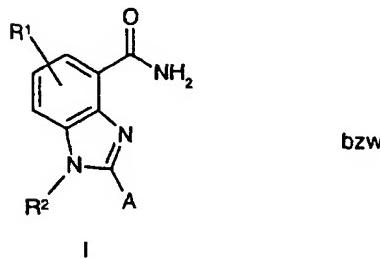
Benzimidazole, die in 5-Stellung eine primäre Karbonsäureamidgruppe tragen und gleichzeitig in 2-Stellung heteroaromatische Ringe tragen, sind bisher nicht beschrieben worden. Benzimidazole, die am Benzo-Ring zum Beispiel Methyl-Gruppen tragen oder am Benzo-Ring weitere anellierte Benz-Ringe haben oder sogar unsubstituiert sind, sind jedoch schon öfter mit heteroaromatischen Ringen in 2-Stellung beschrieben worden, so zum Beispiel Indole (V. Ketarev et al., Chem. Heterocycl. Comp. 1980, 16, 501–506), Chinoline (J. Gosh, J. Ind. Chem. Soc. 1938, 15, 89), Pyridine (T. Hisano, Chem. Pharm. Bull 1982, 30, 2996–3004), Pyrimidine (H. Bredereck et al., Chem. Ber. 1960, 93, 2410–2414) und Pyrrole (GB 966,796).

Benzimidazole mit heteroaromatischen Ringen wie Pyridin, Furan, Thiophen und Pyrrol in 2-Stellung, die in 4-Stellung Karbonsäure-Derivate tragen wurden in W. A. Denny et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 814–819 als potentielle Zytostatika beschrieben. Dabei sind aber als Karbonsäure-Derivate nur die Karbonsäure selbst und Amide, die am N-Atom noch Alkylamin-Reste tragen, hergestellt und erwähnt worden.

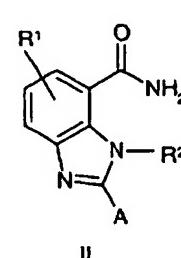
Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Benzimidazole, die am Imidazol-Ring auch heteroaromatische Ringe und die in 4-Stellung eine primäre Karbonsäureamid-Gruppe tragen, also im Gegensatz zu W. A. Denny et al (s. oben) keine weiteren Reste am Säureamid-N-Atom tragen, gut wirksame Inhibitoren für das Enzym PARP darstellen. Durch den weiteren Einbau von chemischen Resten wie aliphatischen Amine kann durch eine Salzbildung, zum Beispiel mit Säuren, zusätzlich eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit erreicht werden.

In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzimidazole-Derivate der allgemeinen Formeln I und II beschrieben, die gegenüber den bereits beschriebenen Vorteile zeigen und potente PARP-Inhibitoren darstellen und zum Teil auch ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen, die eine Applikation als Infusionslösung ermöglicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formeln I und II:



bzw.



worin
A Naphthalin, aromatischer Heteromonocyclus, aromatischer oder teilaromatischer Heterobicyclus bedeutet, wobei die Heterocyclen 5- oder 6gliedrige Ringe und bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten und Cyclohexen zusätzlich noch bis zu 2 Oxogruppen tragen können und A noch mit einem oder zwei Rest(en) R³ und zusätzlich einem Rest R⁴ substituiert sein kann und

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl und

R³ Chlor, Brom, Fluor, CF₃, Nitro, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, NH₂, Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei Resten R³¹ substituiert sein können, und

R³¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

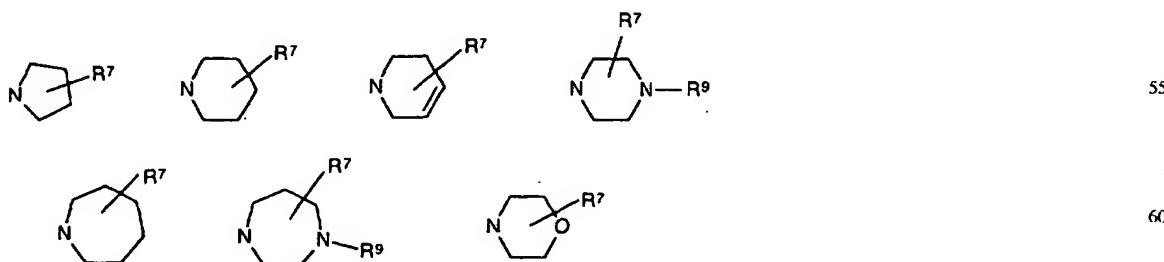
R⁴ -(D)_p-(E)_s-(CH₂)_q-B bedeutet, wobei

D S, NR⁴³ und O

E Phenyl und

s 0 und 1 und

B NR⁴¹R⁴² und



bedeutet, wobei

p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, 1, 2 oder 3 sein kann, und

R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)_n-G und

R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, SO₂-R⁸, -(C=N)-R⁸ und -(C=N)-NHR⁸ und

DE 199 20 936 A 1

- R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und
r 0, 1, 2, 3, 4 und
G Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, NR¹¹R¹², NH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und
- 5 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und R⁸ C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- 10 R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl und Phenyl, wobei die Phenyl-Ring- noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein kann, und R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und sein kann, sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.
- 15 Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei
R¹ Wasserstoff und
R² Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und
D NR⁴³ und O und
p 0 und s 0 und q 1 und 2, wenn p = 0 ist, oder q 2 und 3, wenn p = 1 ist, und
- 20 R⁴² und R⁴³, unabhängig voneinander, Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und R⁷ Wasserstoff und Phenyl und R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und C₀-C₄-Alkyl-Phenyl sein kann.
Bevorzugte Bedeutung von A sind Indol, Benzimidazol, Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Benzothiophen, Benzofuran, Pyrazol, Thiazol, Benzothiazol, Phthalimid, Indazol, Benzotriazol, Phthalizin, Indolin, Isoindolin, Pyridin, Chinolin, Pyrimidin, Pyridazin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin.
- 25 Die Verbindungen der Formel I und II können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I und II oder ihren Zwischenprodukten durchführt.
- 30 Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I bzw. II mesomere oder tautomere Verbindungen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I und II, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.
- 35 Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I und II metabolisiert werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.
Die Herstellung der erfundungsgemäßen Benzimidazole I und II kann auf verschiedenen Wegen erfolgen und wurde in 40 den Syntheseschemata 1-3 skizziert.

45

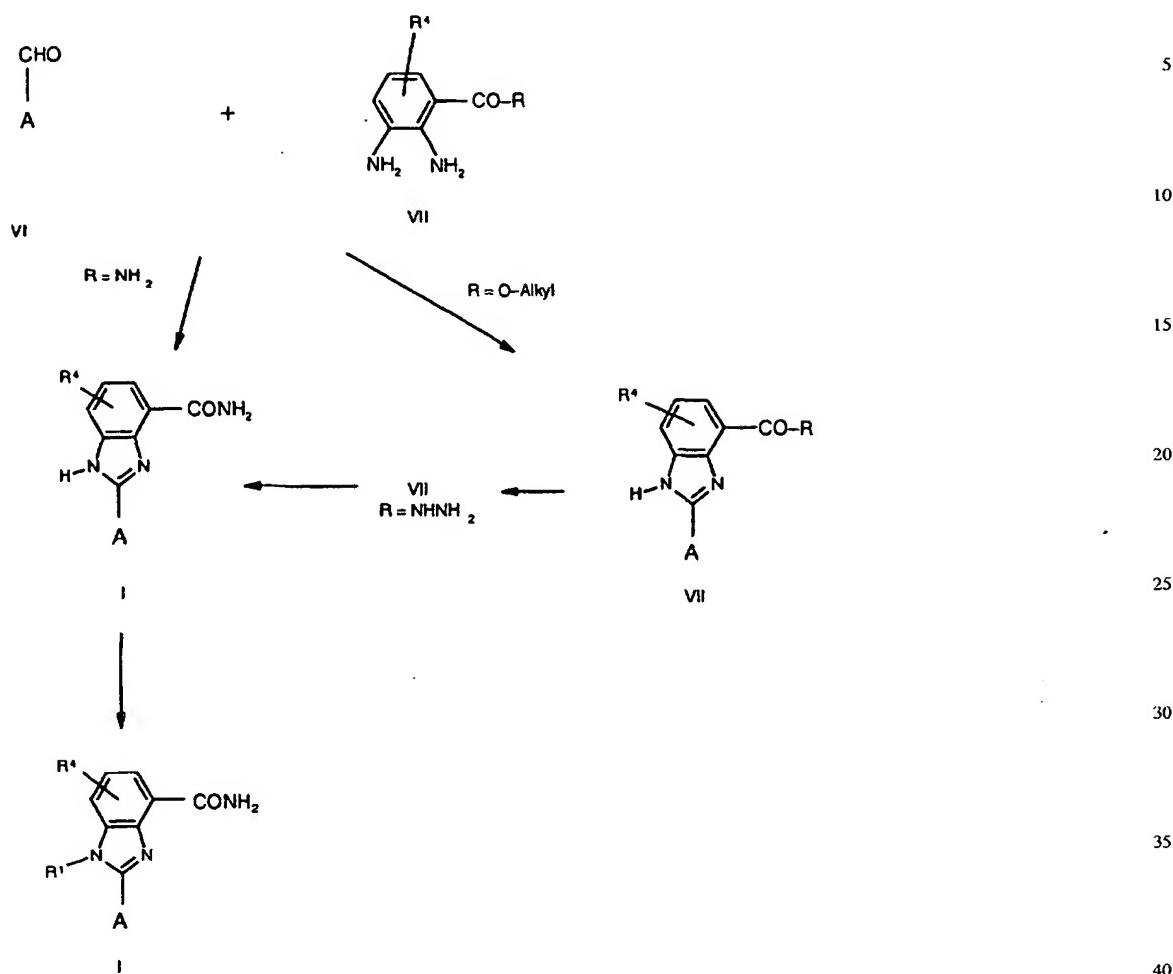
50

55

60

65

Syntheseschema 1



Durch Kondensation des Benzaldehyds mit Phenylendiaminen erhält man das Benzimidazol VII, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80 bis 120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen Oxidationsmittel wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige Lösung zugesetzt werden.

45

50

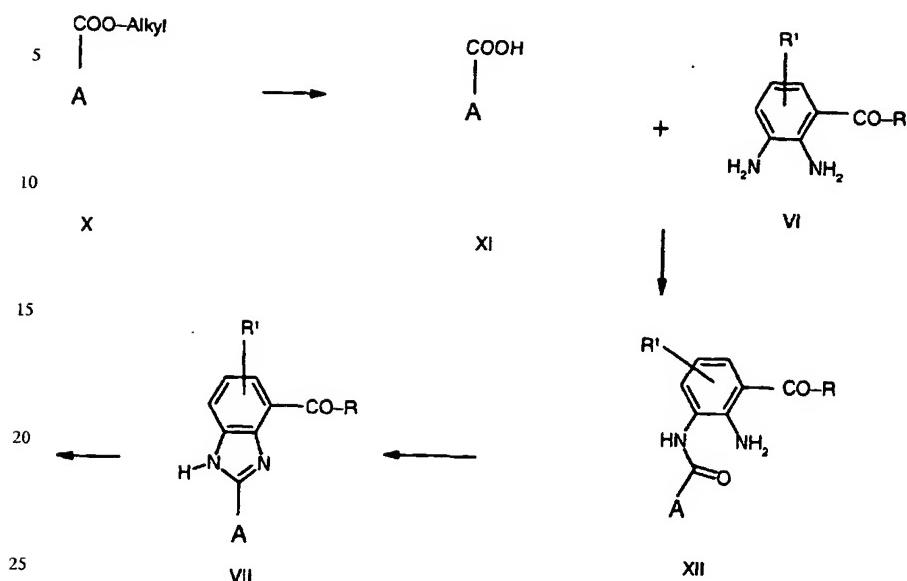
55

60

65

DE 199 20 936 A 1

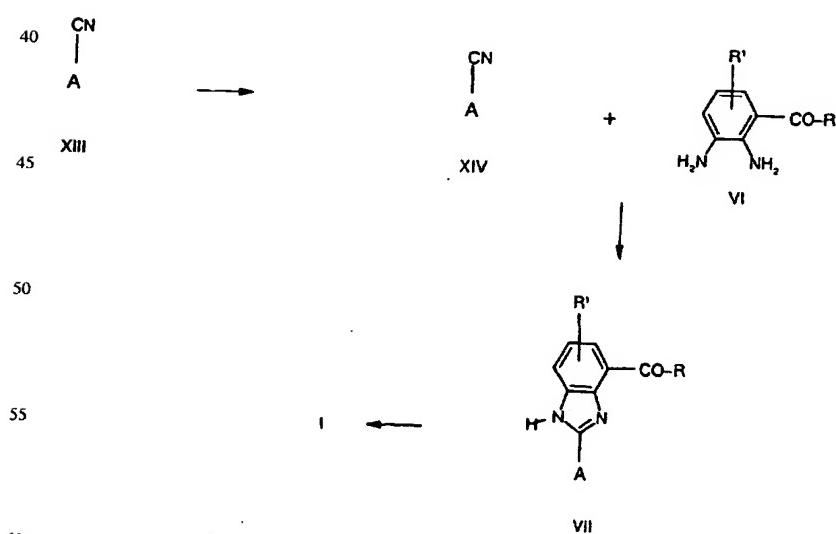
Syntheseschema 2



Wenn in dem Phenylendiamin VIII R = NH₂ ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfundungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls R = O-Alkyl ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzen. Alternativ kann man den Ester VIII mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80–130°C, umsetzen, wobei ein Hydrazid VIII (R = NHNH₂) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden kann.

Eine Einführung des Restes R2 am Benzimidazol-Rest in I (R2 = H) gelingt unter Alkylierungsbedingungen wie oben (siehe V–VI), wobei allerdings der Reaktionspartner R2-L (L = Abgangsgruppe wie oben) eingesetzt werden muß (siehe Schema 1).

Syntheseschema 3



Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Benzaldehyden VI kann man auch Benzoësäuren wie XI (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie XIV (siehe Schema 3) anstelle des Benzaldehyds einsetzen. Die Herstellung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Benzaldehyde VI. Ausgehend von XI erfolgt die Kondensation zu VII in zwei Stufen. Zuerst wird die Benzoësäure XI mit dem Anilin VI in einer peptidartigen Kupplung zum Amid XII umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol erfolgt danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60 bis 180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt

DE 199 20 936 A 1

in Essigsäure selbst.

Die Reaktion des Phenyldiamins VI mit einem Benzonitril XIV erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren oder auch in Polyphosphorsäure bei erhöhter Temperatur wie 60 bis 200°C arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, S. 1304f., J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org. Chem. 1987, 1017 beschrieben sind. 5

Die oben genannten substituierten Benzimidazole I und II stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

Die inhibitorische Wirkung der substituierten Benzimidazole I und II kann mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt werden, wobei als Wirkmaßstab ein K_i -Wert ermittelt wird. Die Benzimidazole I und II wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen. 10

Die substituierten Benzimidazole der allgemeinen Formeln I und II stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen. 15

Die Verbindungen der Formeln I und II können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

Die vorliegenden Benzimidazole der allgemeinen Formel I und II können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Benzimidazole I bzw. II zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Benzimidazole I bzw. II bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z. B. rheumatischer Arthritis und auch zur Behandlung von Diabetes mellitus dienen. 20 25 30

Die erfundungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittel-Hilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I und II. 35

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden. 40

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfundungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polycetylenglykol, Polyethylenglykostearat, ethoxylierte Fetalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon. 45

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln. 50

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays möglich. 55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 199 20 936 A 1

Beispiel A

Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

5

a) ELISA-Assay

Materialien

10

ELISA Farbreagenz

TMB-Fertigmix SIGMA T-8540

Eine 96-well Mikrotiterplatte (FALCON Micro-Test IIIä Flexible Assay Plate, # 3912) wurde mit Histonen (SIGMA, H-7755) beschichtet. Histone wurden hierfür in Carbonatpuffer (0,05 M Na₂HCO₃; pH 9,4) in einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst.

15 Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte wurden mindestens 2 Stunden bei Raumtemperatur oder über Nacht bei 4°C mit je 150 µl dieser Histon-Lösung inkubiert. Anschließend werden die Wells durch Zugabe von 150 µl einer 1%igen BSA-Lösung (SIGMA, A-7888) in Carbonatpuffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur blockiert. Es folgen drei Waschschritte mit Waschpuffer (0,05% Tween10 in 1x PBS; PBS (Phosphate buffered sahne; Gibco, Best.-Nr. 10010): 0,21 g/l KH₂PO₄, 9 g/l NaCl, 0,726 g/l Na₂HPO₄ · 7H₂O, pH 7,4). Waschschritte wurden durchweg mit einem

20 Mikrotiterplatten-Waschgerät durchgeführt (Mikrotiterplatten-Wäscher "Columbus", SLT-Lab-instruments, Österreich). Für die Enzymreaktion wurden eine Enzymreaktionslösung und eine Substratlösung jeweils als "Pre-Mix" benötigt. Die absolute Menge dieser Lösungen richtete sich nach der Anzahl der vorgesehenen Test-Wellen.

Zusammensetzung der Enzymreaktionslösung pro Well:

25

- 4 µl PARP-Reaktionspuffer (1 M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl₂, 10 mM DTT)
- 20 ng PARP (human oder bovin)
- 4 µl aktivierte DNA (1 mg/ml; SIGMA, D-4522)
- ad 40 µl H₂O.

30

Zusammensetzung der Substrat-Lösung pro Well:

35

Inhibitoren wurden in 1x PARP-Reaktionspuffer gelöst. DMSO, das gelegentlich zum Lösen von Inhibitoren in höheren Konzentrationen verwendet wurde, war bis zu einer Endkonzentration von 2% unproblematisch. Für die Enzymreaktion wurden 40 µl der Enzymreaktionslösung pro Well vorgelegt und mit 10 µl Inhibitor-Lösung für 10 Minuten inkubiert. Anschließend wurde die Enzymreaktion durch Zugabe von 50 µl Substrat-Lösung pro Well gestartet. Die Reaktion wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur durchgeführt und anschließend durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer gestoppt.

40

Als primäre Antikörper wurden spezifische Anti-Poly-(ADPribose) Antikörper in einer 1 : 5000 Verdünnung eingesetzt. Die Verdünnung erfolgte in Antikörper-Puffer (1% BSA in PBS; 0,05% Tween20). Die Inkubationszeit für den primären Antikörper betrug eine Stunde bei Raumtemperatur. Nach anschließendem dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgte eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundären Antikörper (Anti-Maus-IgG, Fab-Fragmente, Peroxidase gekoppelt, Boehringer Mannheim, Best.-Nr. 1500.686; Anti-Rabbit-IgG, Peroxidase gekoppelt, SIGMA, Best.-Nr. A-6154) in einer 1 : 10 000 Verdünnung in Antikörperpuffer. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgte die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl Farbreagenz (TMB-Fertigmix, SIGMA) pro Well für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wurde durch Zugabe von 100 µl 2M H₂SO₄ gestoppt. Danach wurde sofort im ELISA-Platten-Lesegerät ("Easy Reader" EAR340AT, SLT-Lab-instruments, Österreich) gemessen (450 nm gegen 620 nm).

45

Für die Ermittlung des K_i-Wertes eines Inhibitors wurden verschiedene Konzentrationen zur Erstellung einer Dosis-Wirkungskurve herangezogen. Für eine bestimmte Inhibitorkonzentration werden 3fach-Werte erhoben. Arithmetische Mittelwerte werden mit Microsoft® Excel ermittelt. Die IC₅₀-Bestimmung erfolgt mit der Microcal® Origin Software (Vers. 5.0) ("Sigmoidal Fit"). Umrechnung der so berechneten ICSO-Werte auf K_i-Werte erfolgte durch Verwendung von "Eich-Inhibitoren". Die "Eich-Inhibitoren" wurden bei jeder Analyse mitgemessen. Der K_i-Werte der "Eich-Inhibitoren" wurde im gleichen Testsystem durch Dixon-Diagramm Analyse in der dem Fachmann geläufigen Weise ermittelt.

50

b) HTFR-(Homogenous time-resolved fluorescence) Assay

55

Beim HTFR-PARP-Assay werden Histone als Zielproteine der Modifikation durch PARP indirekt mit einem XL665-Fluorophor markiert. Der Antikörper wird direkt mit einem Europium-Kryptat markiert. Befindet sich das XL665-Fluorophor in einer unmittelbaren räumlichen Nähe, die durch eine Bindung an die Poly-(ADP-ribose) am Histon gewährleistet wird, dann ist eine Energiedurchübertragung möglich. Die Emission bei 665 nm ist somit direkt proportional zu der Menge an gebundenem Antikörper, der wiederum der Poly-(ADP-ribose) Menge entspricht. Somit entspricht das gemessene Signal der PARP Aktivität. Die verwendeten Materialien sind, wenn nicht ausdrücklich angegeben, identisch mit denen im ELISA Assay (s. o.) verwendet.

Histone (Sigma M7755) wurden in Hepes-Puffer (50 mM, pH = 7,5) zu 3 mg/ml gelöst. Biotinylierung erfolgte mit

DE 199 20 936 A 1

Sulfo-NHS-LC-Biotin (Pierce, # 21335T). Ein molares Verhältnis von 4 Biotin pro Histon wurde verwendet. Die Inkubationszeit betrug 90 Minuten (RT). Anschließend wurden die biotinylierten Histone über eine G25 SF HR10/10 Säule (Pharmacia, 17-0591-01) in Hepes Puffer (50 mM, pH = 7,0) aufgereinigt, um überschüssiges Biotinylierungsreagenz zu entfernen. Der Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper wurde mittels bifunktionaler Kopplungsreagenzien mit Europium-Kryptat markiert. (Lopez E. et al. Clin. Chem. 39/2, 196-201, 1993 US-P 5,534,662) Die Reinigung erfolgte auf einer G25SF HR10/30 Säule. Ein molares Verhältnis von 3,1 Kryptatpro Antikörper wurde erzielt. Die Ausbeute betrug 25%. Die Konjugate wurden in Gegenwart von 0,1% BSA in Phosphatpuffer (0,1 M, pH = 7) bei -80°C gelagert.

Für die Enzymreaktion wurden pro Well zusammenpipettiert:

- 10 µl PARP-Lösung in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (50 mM Tris-HCl pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT) mit 10 20 ng PARP (human oder bovin)
- 10 µl aktivierte DNA (SIGMA D4522) in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (50 µg/ml)
- 10 µl biotinylierte Histone in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (1,25 µM)
- 10 µl Inhibitor in PARP-HTRF-Reaktionspuffer.

Diese Reagenzien wurden 2 Minuten vorinkubiert, bevor die Reaktion durch Zugabe von

- 10 µl NAD-Lösung in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (400 µM) gestartet wurde. Die Reaktionszeit betrug 30 Minuten bei Raumtemperatur.

Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von

- 10 µl PARP-Inhibitor (25 ph, K_i = 10 nM) in "Revelation"-Puffer (100 mM Tris-HCl pH 7,2, 0,2 M KF, 0,05% BSA)

gestoppt.

Danach wurden zugegeben:

- 10 µl EDTA-Lösung (SIGMA, E-7889, 0,5 M in H₂O)
- 100 µl Sa-XL665 (Packard Instruments) in "Revelation"-Puffer (15-31,25 nM)
- 50 µl Anti-PAR-Kryptat in "Revelation"-Puffer (1,6-3,3 nM).

Nach 30 Minuten (bis 4 Stunden) konnte dann gemessen werden. Die Messung erfolgte auf einem "Discovery HTRF Microplate Analyzer" (Packard Instruments). Die Berechnung der K_i-Werte erfolgte wie beim ELISA Assay beschrieben.

Beispiel B

Bestimmung des Wasserlöslichkeit

Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer Natriumacetat-Lösung auf pH 5-6 eingestellt, so daß die zu prüfende Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. Fall die Meßsubstanz nicht als wasserlösliches Salz vorliegt, wurde diese in möglichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünnt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid ≤ 1%), wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Der potente PARP-Inhibitor NU 1076 (WO 97/04771) zeigte hier eine Löslichkeit < 0,01%, wogegen das erfundungsgemäße Beispiel 1 eine Löslichkeit > 0,5% aufweist.

Beispiele

Beispiel 1

2-Pyrid-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2-Pyrid-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

1 g (5,5 mMol) 2,3-Diaminobenzoësäureethylester und 0,7 ml (11,3 mMol) Essigsäure wurden in 15 ml Ethanol gelöst. Danach wurden 0,77 g (7,2 mMol) Pyridin-4-aldehyd, gelöst in 25 ml Ethanol, innerhalb von 30 Minuten zugeropft. Anschließend wurde eine Lösung aus 1,44 g (7,2 mMol) Kupfer-II-sulfat in 20 ml Wasser zügig zugetropft. Alles wurde für 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach ließ man die Reaktionslösung auf 50°C abkühlen. Dann wurden 2,25 ml 32%iger Salzsäure zugegeben. Danach wurde eine Lösung aus 2,13 g (8,9 mMol) Natriumsulfid-Hydrat und 25 ml Wasser vorsichtig in der Wärme zugetropft. Alles wurde noch für 10 Minuten gerührt. Der Reaktionsansatz wurde danach auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 1,15 g des Produktes.

b) 2-Pyrid-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

1 g (3,7 mMol) des Produktes 1a wurden in 30 ml Butanol gelöst. 6 ml Hydrazinhydrat wurden zugegeben und alles

DE 199 20 936 A 1

für 8 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ether ausgerührt und abgesaugt, wobei man 0,74 g des Produktes erhielt.

5 c) 2-Pyrid-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

0,7 g (2,8 mMol) des Produktes 1b und 1,5 g Raney-Nickel (Aufschlämmung in Wasser) wurden in 45 ml Dimethylformamid/Wasser (2/1) für 8 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat mit Wasser verdünnt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der danach abgesaugt wurde. Man erhielt 0,16 g des Produktes.
10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7,4$ (1H), 7,85 (2H), 7,9 (1H), 8,2 (2H), 8,8 (2H) und 9,2 (1H) ppm.

Beispiel 2

15 2-Pyrid-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times 2 Methansulfonsäure

61 mg (0,26 mMol) der Verbindung aus Beispiel 1 wurden in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 25 mg (0,26 mMol) Methansulfonsäure, gelöst in 5 ml Wasser, versetzt. Anschließend wurde alles mit Wasser verdünnt und gefriergetrocknet. Man erhielt 58 mg des Produktes.
20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,6$ (3H), 6,9 (1H), 7,1 (1H), 7,3–7,5 (3H), 7,8 (1H), 8,1 (1H), 8,8 (1H), 9,0 (1H) und 9,1 (1H) ppm.

Beispiel 3

25 2-(Benzimidazol-5yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2-(Benzimidazol-5yl)-benzimidazol-4-carbonsäure

2 g (12 mMol) 2,3-Diaminobenzoësäuremethylester und 2 g (12 mMol) Benzimidazol-5-carbonsäure wurden nacheinander in 70 ml auf 90°C vorgewärmte Polyphosphorsäure eingetragen. Danach wurde alles für 1 Stunde auf 200°C erwärmt. Man kühlte anschließend den Reaktionsansatz auf 50 bis 60°C ab und goß ihn vorsichtig in Eiswasser. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 2,7 g des Produktes.

b) 2-(Benzimidazol-5yl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

35 2,6 g (9,3 mMol) des Produktes 3a wurden in 100 ml Ethanol gerührt und anschließend vorsichtig mit 10 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Alles wurde für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Danach wurde die Reaktionslösung vorsichtig auf Eiswasser gegossen. Diese entstandene Lösung wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2,7 g des Produktes.

c) 2-(Benzimidazol-5yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

40 2,6 g (8,5 mMol) des Produktes 3b wurden analog dem Verfahren aus 1b mit Hydrazinhydrat umgesetzt. Man erhielt 1,4 g des Produktes.

d) 2-(Benzimidazol-5yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45 1,4 g des Produktes 3c wurden analog dem Verfahren aus 1c mit Raney-Nickel behandelt. Man erhielt 0,65 g des Produktes.
50 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7,3$ (1H), 7,7–7,9 (5H), 8,2 (1H), 8,4 (1H), 8,5 (1H) und 9,5 (1H) ppm.

Beispiel 4

55 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times 3 HCl

a) 1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-carbonsäureethylester

5,4 g (28,4 mMol) Benzimidazol-5-carbonsäureethylester, 9,8 g (56,8 mMol) N(2-Chlor-1-ethyl)-N,N-diethylamin und 7,9 g (56,8 mMol) Kaliumkarbonat wurden in 100 ml Dimethylformamid für 4 Stunden bei 100°C erwärmt. Anschließend wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch (Fließmittel: Essigester/Aceton = 1/1) gereinigt. Man erhielt 2,6 g eines Isomerengemisches, in dem neben dem Produkt auch 3-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)-benzimidazol-5-carbonsäureethylester enthalten ist.

b) 1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-carbonsäure \times 2 HCl

65 2,5 g (8,6 mMol) des Produktes 4a wurden in 50 ml Ethanol gelöst, mit 50 ml 1M Natronlauge versetzt und alles für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und alles im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Methan-

DE 199 20 936 A 1

nol (1/1) ausgerührt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, anschließend in Wasser gelöst, mit zwei Äquivalenten Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Man erhielt 3,4 g des Isomerengemisches.

c) 2-Amino-3(1-(2(N,N-diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-amido-benzoësäure-methylester

Zu 3,3 g (9,9 mMol) des Produktes 4b in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden bei Raumtemperatur nacheinander 1,6 g (9,9 mMol) 2,3-Diaminobenzoësäuremethylester, 0,44 g (3,3 mMol) N-Hydroxybenzotriazol (HOBT) und 6,2 ml (44,4 nMol) Triethylamin gegeben. Anschließend wurden bei 15°C portionsweise 1,9 g (9,9 mMol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDC) zugefügt. Alles wurde noch für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend der Reaktionsansatz im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, mit wässriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisiert und mit Essigester extrahiert. Diese organische Phase wurde abgetrennt, mit Aktivkohle behandelt, filtriert, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1,5 g des Produktes als Isomerengemisch.

d) 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäuremethylester

1,5 g des Produktes 4c wurden in 75 ml Essigsäure für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2,2 g des Produktes.

c) 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

2,2 g des Produktes 4d wurden analog dem Verfahren 1b mit Hydrazinhydrat umgesetzt. Man erhielt ein Rohprodukt, das ungerünzt weiter umgesetzt wurde.

f) 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 3 HCl

Das Produkt aus 4c wurde analog dem Verfahren 1c mit Raney-Nickel behandelt. Das Rohprodukt wurde zuletzt in warmen Isopropanol gelöst und mit wenig isopropanolischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Beim Abkühlen kristallisierte das Produkt aus. Man erhielt 0,98 g des Isomerengemisches.

MS: m/e = 376 (M⁺).

Beispiel 5

2-(1(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 1-(2-N,N-Diethylamino-1-ethyl)indol-3-aldehyd

Zu einer Lösung aus 5 g (34,5 mMol) Indol-3-aldehyd in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man bei 0°C portionsweise 1,1 g (45,4 mMol) Natriumhydrid (80%ig) zu. Alles wurde noch für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden 7,4 g (68,9 mMol) N(2-Chlor-1-ethyl)-N,N-diemthylamin, gelöst in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde alles noch für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung tropfenweise (Achtung Natriumhydrid!) mit 40 ml Wasser versetzt und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die zurückbleibende Phase wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Diese organische Phase wurde mit 2 M Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt.

b) 2-(1(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäuremethylester

1,9 g (7,8 mMol) des Produktes 5a und 1 g (6 mMol) 2,3-Diaminobenzoësäuremethylester wurden analog der Vorschrift 1a umgesetzt. Man erhielt 1,5 g des Produktes.

c) 2-(1(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

1,5 g des Produktes 5b wurden analog der Vorschrift 1b mit Hydrazinhydrat umgesetzt. Man erhielt 0,39 g des Produktes.

d) 2-(1(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

0,35 g des Produktes 5c wurden analog der Vorschrift 1c mit Raney-Nickel behandelt. Man erhielt 0,14 g des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,1 (3H), 2,8–3,2 (6H), 4,6 (2H), 7,2–7,4 (3H), 7,6–7,9 (4H), 8,4 (2H) und 9,6 (1H) ppm.

Folgende erfundungsgemäße Verbindungen können analog den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden:

1. 2-Pyridin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

2. 2-Pyridin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

3. 2-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

4. 2-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5. 2-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

6. 2-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

7. 2-(2-Homopiperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

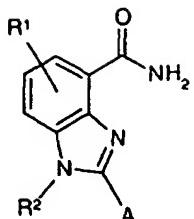
DE 199 20 936 A 1

8. 2-(2(2-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
9. 2-(2(2-Piperazin-1-yl-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
10. 2-(2(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
11. 2-(2(2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 12. 2-(2(N,N-(2-(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
13. 2-(2(N,N-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
14. 2-(2(N,N-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
15. 2-(2(N,N-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
16. 2-(2(N,N-(2-Homopiperidin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 17. 2-(2(N,N-(2-Phenyl-piperidin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
18. 2-(2(N,N-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
19. 2-(2(N,N-(2-Methylpiperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
20. 2-(2(N,N-(2-Benzylpiperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
21. 2-(2(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 22. 2-(2(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
23. 2-(2(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
24. 2-(2(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
25. 2-(2(3-Homopiperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
26. 2-(2(3-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 27. 2-(2(3-Piperazin-1-yl-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
28. 2-(2(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
29. 2-(2(3-(4-Benzyl(piperazin-1-yl)-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
30. 2-Pyrazin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
31. 2-Chinoxalin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 32. 2-Benzofuran-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
33. 2-Benzotriazol-5-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
34. 2-Pyrrol-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
35. 2-Thiazol-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
36. 2-Pyridazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 37. 2-Pyrazol-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
38. 2-Chinolin-6-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
39. 2-Isoxazol-5-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
40. 2(1(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
41. 2-(4-Hydroxypyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 42. 2-(4-Methoxypyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
43. 2-(4-Benzoyloxyypyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
44. 2-(4-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
45. 2-(4-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
46. 2-(4-(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 47. 2-(4-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
48. 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
49. 2-(4-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
50. 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
51. 2-(4-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 52. 2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
53. 2-(4-(3-Piperazin-1-yl-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
54. 2-(4-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
55. 2-(4-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
56. 2-(4-(2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 50 57. 2-(4-(3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
58. 2-(4-(4-Methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
59. 2-(4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
60. 2-(4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
61. 2-(4-(4-Butylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

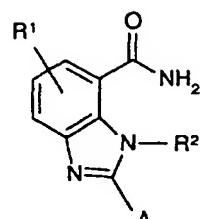
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I oder II

60



I



II

5

10

worin

A Naphthalin, aromatischer Heteromonocyclus, aromatischer oder teilaromatischer Heterobicyclus bedeutet, wobei die Heterocyclen 5- oder 6gliedrige Ringe und bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten und Cyclen zusätzlich noch bis zu 2 Oxogruppen tragen können und A noch mit einem oder zwei Rest(en) R³ und zusätzlich einem Rest R⁴ substituiert sein kann und

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl und

R³ Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, NH₂, Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei Resten R³¹ substituiert sein können, und

R³¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

R⁴ Wasserstoff und -(D)_p-(E)_s-(CH₂)_q-B bedeutet, wobei

D S, NR⁴³ und O

E Phenyl und

s 0 und 1 und

B NR⁴¹R⁴² und

20

25

30

35

40

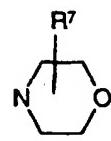
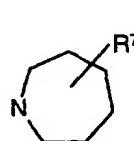
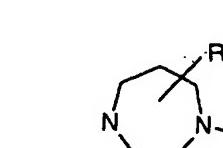
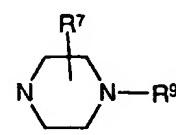
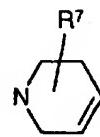
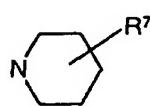
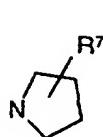
45

50

55

60

65



bedeutet und

p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, 1, 2 oder 3 sein kann, und

R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)_rG und

R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, SO₂-R⁸, -(C=N)-R⁸ und -(C=N)-NHR⁸ und

R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und

r 0, 1, 2, 3, 4 und

G Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, NR¹¹R¹², NH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morphin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und

R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

R⁸ C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und

R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein kann, und

R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und sein kann sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

2. Verbindung der Formel I oder II nach Anspruch 1, wobei

R¹ Wasserstoff und

R² Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und

D NR⁴³ und O und

s 0 und 1 und

s 0 und

DE 199 20 936 A 1

q 1 und 2, wenn p = 0 ist, oder q 2 und 3, wenn p = 1 ist, und R⁴² und R⁴³, unabhängig voneinander, Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und R⁷ Wasserstoff und Phenyl und R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und C₀-C₄-Alkyl-Phenyl sein kann.

5 3. Verbindung nach Formel I oder II gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei A folgende Bedeutung hat: Indol, Benzimidazol, Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Benzothiophen, Benzofuran, Pyrazol, Thiazol, Benzothiazol, Phthalimid, Indazol, Benzotriazol, Phthalizin Indolin, Isoindolin, Pyridin, Chinolin, Pyrimidin, Pyridazin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin.

10 4. Arzneimittel enthaltend neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen Verbindungen nach einem der Ansprüche 1–3.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.

15 6. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.

7. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.

8. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.

20 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen.

25 11. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.

12. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.

30 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.

14. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.

35 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.

16. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.

40 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis und des septischen Schocks.

18. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.

45 19. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

50

55

60

65